Wechselbeziehungen zwischen Sympathomimetica und Adenosin an der isolierten Rattenaorta

Norbert Meißner

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554612_0049

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. M. Kiese)

Wechselbeziehungen zwischen Sympathomimetica und Adenosin an der isolierten Rattenaorta

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Meißner

München
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. W. Felix

Mitberichterstatter : Prof. Dr. M. Kiese

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 27.7.1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung S. 1

2. Methodik S. 4

2.1. Präparation S. 5

2.2. Apparatur S. 5

2.3. Isoliertes Organ S. 6

2.4. Glatte Muskulatur S. 7

2.5. Versuchsablauf S. 7

2.6. Statistische Auswertung S. 8

3. Ergebnisse

3.1. Adenosin S.10

3.2. Noradrenalin S.11

3.3. Suprifen S.15

3.4. Isoprenalin S.20

4. Diskussion S.28

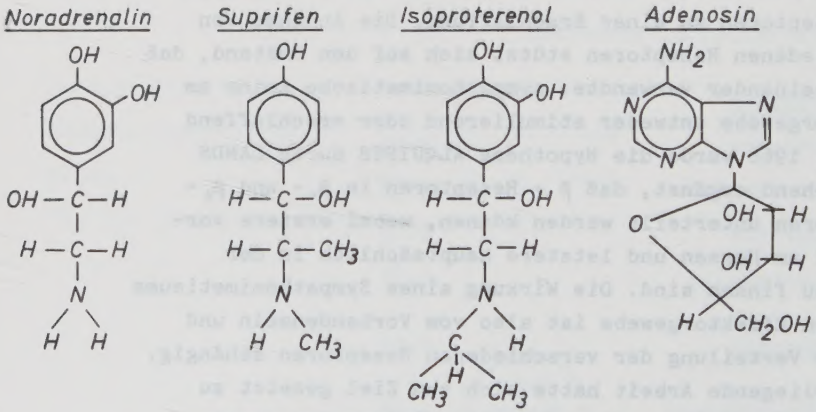
5. Zusammenfassung S.28

6. Literaturverzeichnis S.31

1. Einleitung

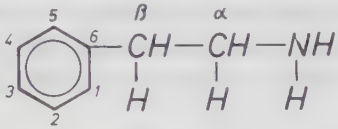
Der komplexe Wirkungsmechanismus von sympathomimetisch wirkenden Substanzen - sie können je nach Organ stimulierend oder hemmend wirken - ist zwar schon lange bekannt, doch erst durch eine Hypothese von AHLQUIST (1948) konnte der Wirkungsmechanismus verständlich gemacht werden (1). AHLQUIST forderte nämlich die Existenz von zwei Rezeptorentypen an den sympathischen Effektorzellen, die er als α- und β - Rezeptoren bezeichnete. Die Erregung der α- Rezeptoren führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Blutgefäße, die Erregung der β - Rezeptoren zu einer Erschlaffung. Die Annahme von verschiedenen Rezeptoren stützt sich auf den Umstand, daß nah miteinander verwandte, sympathomimetische Amine am Effektorgewebe entweder stimulierend oder erschlaffend wirken. 1966 wurde die Hypothese ALQUISTS durch LANDS dahingehend ergänzt, daß β - Rezeptoren in β_1- und β_2- Rezeptoren unterteilt werden können, wobei erstere vorwiegend am Herzen und letztere hauptsächlich in der Lunge zu finden sind. Die Wirkung eines Sympathomimeticums an einem Effektorgewebe ist also vom Vorhandensein und von der Verteilung der verschiedenen Rezeptoren abhängig. Die vorliegende Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt zu prüfen, ob und in welcher Form die Wirkung der sympathomimetischen Substanzen Noradrenalin, Suprifen und Isoprenalin durch Adenosin beeinflußt werden kann. Bei Versuchen an der narkotisierten Katze am hiesigen Institut (FELIX, unveröffentliche Versuche) war nämlich beobachtet worden, daß die vasokonstriktorische

Wirkung von Suprifen durch eine gleichzeitige Adenosingabe gesteigert wurde.
Aus den nachfolgenden Strukturformeln ist die nahe Verwandtschaft der drei Sympathomimetica untereinander ersichtlich, gleichzeitig jedoch auch der deutliche Unterschied zu Adenosin



Sympathomimetische Amine bestehen von der Struktur her aus einem aromatischen Kern (Benzolring) und einem aliphatischen Teil (Äthylamin). Dieser Aufbau läßt Substi-

tutionen am Benzolring, am α - C - Atom, am ß - C - Atom und an der endständigen Aminogruppe zu (5).



Schematische Struktur eines Phenyläthylamins

Sympathomimetische Amine mit zwei OH - Substitutionen am Benzolring werden als Katecholamine (2, 11) bezeichnet, wobei die stimulierende Wirkung auf α - und β - Rezeptoren am größten ist, wenn die Substitutionen in den Positionen 3 und 4 stattfinden. Außerdem ist der Abstand von Benzolring zur Aminogruppe von Bedeutung. Wenn der Abstand zwei C - Atome beträgt, ist die sympathomimetische Aktivität am größten. Eine Substitution am α - C - Atom bewirkt eine Blockierung der Oxydation durch Monoaminooxidase (MAO), die Einführung einer OH - Gruppe am β - C - Atom erhöht die Wirkungsstärke auf α - und β - Rezeptoren. Zur Substitution an der Aminogruppe kann generell gesagt werden: je geringer die Substitution an der Aminogruppe, desto größer die Wirkung auf die α - Rezeptoren (5). Daraus geht hervor, daß Noradrenalin am stärksten auf α - Rezeptoren wirken müßte, Isoprenalin am wenigsten (es müßte fast ausschließlich auf β - Rezeptoren wirken).

Um die direkte Wirkung von Sympathomimetica und deren Kombination mit Adenosin an der glatten Gefäßmuskulatur zu untersuchen, wurde das Verhalten der mechanischen Aktivität an der Aorta thorcica der Ratte studiert. Außerdem sollten die Versuche dazu beitragen, Aussagen über das Rezeptorenmuster an der Aorta machen zu können.

2. Methodik

Die Ergebnisse basieren auf insgesamt 84 Versuchen an der isolierten, nicht vorbehandelten Aorta thoracica von männlichen und weiblichen Albinoratten, deren Gewicht zwischen 380 g und 470 g schwankte.

2.1. Präparation

Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet. Nach sorgfältiger Entfernung des umgebenden Gewebes wurde die Aorta thoracica freipräpariert. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Aorta mit einer Nährlösung nach KREBS - WALTER beträufelt.

Nährlösung nach KREBS - WALTER, Angaben in g / l :

NaCl	6,955
$NaHCO_3$	1,251
$CaCl_2 \times 2\ H_2O$	0,308
KCl	0,350
KH_2PO_4	0,160
$M_gSO_4 \times 7\ H_2O$	0,288
Glucose	1,080

Die Aorta wurde oberflächlich eingeschnitten, um die Einführung eines Plastikstäbchens in das Gefäßlumen zu ermöglichen. Danach wurde die Aorta etwas oberhalb der Einschnittstelle und etwa 25 - 35 mm tiefer durchtrennt und auf dem Plastikstäbchen in ein vorbereitetes Nährbad gegeben, das ständig von Carbogengas (95 % O_2, 5 % CO_2) durchperlt wurde. Danach wurde das Aortenpräparat in einem Winkel von

45° im Gegenuhrzeigersinn spiralenförmig aufgeschnitten, so daß Gefäßstreifen von 2,5 - 3,1 mm Breite und etwa 25 - 40 mm Länge entstanden. An den Enden der gewonnenen Präparate wurden mittels Fäden zwei Schlaufen angebracht, um sie an Haken, die sich im Organbad befanden, befestigen zu können.

2.2. Apparatur

Die Apparatur, mit deren Hilfe die Versuche durchgeführt wurden, wurde von FELIX (1956) für Versuche an isolierten Organen entwickelt und ist so konstruiert, daß bis zu vier Versuche gleichzeitig durchgeführt werden können.
Die Gefäßstreifen wurden in den Organbädern (20 ml Fassungsvermögen) an zwei Haken befestigt, wovon der eine starr ist, während der andere mit einem isometrischen Kraftaufnehmer verbunden war. Die Gefäßstreifen wurden vertikal in dem Organbad mit einer Last von 2000 mp befestigt. Die Auslenkungen des Kraftaufnehmers wurden über eine Photozelle elektromechanisch umgewandelt, mit Gleichstrommeßbrücken gemessen und mittels eines Direktschreibers aufgezeichnet. Als Badflüssigkeit wurde die bereits erwähnte Nährlösung nach KREBS - WALTER verwendet. Während des gesamten Versuches wurde Carbogengas in die Nährlösung geleitet; die Badtemperatur wurde durch einen Thermostaten konstant auf 38° C gehalten. Der pH - Wert schwankte bei den einzelnen Versuchen zwischen 7,36 und 7,69.
Die zu testenden Pharmaka wurden mittels Einmalspritze in die Organbäder eingebracht. So setzte sich die Apparatur aus zwei Teilen zusammen:
a) biologischer Teil (Organbäder mit den Gefäßstreifen)
b) Direktschreiber nach SCHWARZE und die Meßbrücken

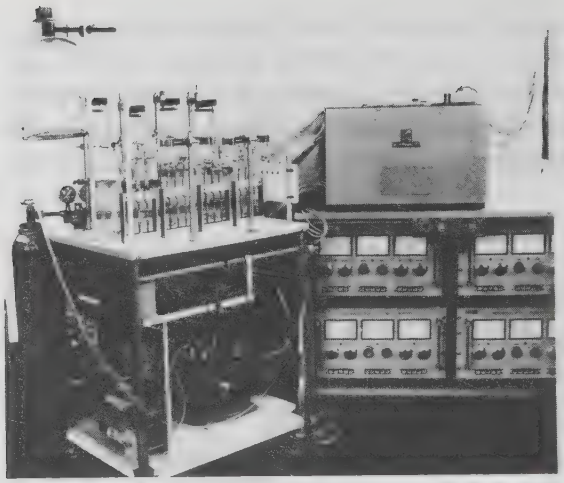


Abb. 1
Automatisch arbeitende Apparatur für isolierte Organe nach FELIX (1956)

2.3. Isoliertes Organ

Ein isoliertes Organ ist unabhängig von jeglicher übergeordneter Beeinflussung, sei es nervöser oder humoraler Art. Daher ist eine pharmakologische Wirkung lediglich durch direkten Angriff an der Muskelzelle selbst oder an der erregbaren Membran in der Wand des Organs zu erzielen. Pharmaka gelangen am isolierten Organ durch Diffusion an den Rezeptor und können von dort nur durch Abbau oder Auswaschen entfernt werden. Aus diesem Grund ist zu erwarten, daß eine Wirkung am isolierten Organ vergleichsweise längere Zeit anhält als bei einem in vivo - Versuch, wo durch die Blut-

strömung ein gewisser Teil des angreifenden Pharmakons von vornherein abtransportiert wird und somit nicht zur Wirkung gelangen kann.

2.4. Glatte Muskulatur

Blutgefäße weisen glatte Muskulatur auf. Diese Bezeichnung ist auf eine fehlende Querstreifung der Myofibrillen zurückzuführen. Charakteristica für glatte Muskulatur sind instabiles Ruhemembranpotential (liegt bei ca. - 50 mV), keine exakte Ruhelänge, die Möglichkeit in Teilverkürzung zu verharren ("Tonus") und die Möglichkeit zur Spontanaktivität nach Denervierung (3, 10).

2.5. Versuchsablauf

Die Gefäßstreifen wurden in den Organbädern befestigt und einige Male mit frischer Nährlösung gespült. Mit der Zugabe der zu testenden Pharmaka wurde solange gewartet, bis sich die Gefäßpräparate an das neue Milieu gewöhnt hatten, was in der Regel etwa 45 - 60 Minuten dauerte.
Zunächst wurde in Vorversuchen die Konzentration jeden Pharmakons ermittelt, die gerade noch ausreichte, um eine Erschlaffung oder Verkürzung der Gefäßstreifen hervorzurufen. Das Pharmakon wurde nach drei Minuten aus dem Organbad gespült. Dies gelang jedoch trotz wiederholten Spülens nicht vollständig.
Die dem Organbad zugeführte Pharmakonmenge war so berechnet, daß unter Berücksichtigung der Kapazität des Organbades (20 ml) die angegebenen Konzentrationen gewahrt blieben.

Folgende Pharmaka wurden getestet :

a) Adenosin
b) Noradrenalin
c) Suprifen
d) Isoprenalin

Zunächst wurden die Pharmaka einzeln in stets steigenden Konzentrationen dem Organbad zugefügt. Es ist hierbei zu beachten, daß in diesen Fällen nicht nach drei Minuten gespült wurde. Die Gabe der nächsthöheren Konzentration erfolgte erst, wenn ein für längere Zeit gleichbleibendes Niveau erreicht war.
In den weiteren Versuchen wurde dann geprüft, ob die Wirkund der Sympathomimetica durch die Kombination mit Adenosin in irgendeiner Form beeinflußt werden konnte. Es wurde zunächst das Pharmakon allein verabreicht, nach dem Ausspülen das Pharmakon in Kombination mit Adenosin in verschiedenen Konzentrationsstärken. Den Abschluß jeden Versuchs bildete die Gabe des Pharmakons in der Ausgangskonzentration, um ein Kontrollwert über die Aussagestärke des gesamten Versuches zu erhalten. Da sich der Ausgangstonus der einzelnen Aortenpräparate im Laufe des Versuches zu stark änderte, konnten etwa 25 % der Versuche nicht ausgewertet werden. Aus diesem Grund dauerte ein Versuchsablauf nicht länger als 60 - 75 Minuten.

2.6. Statistische Auswertung

Die Ausgangslänge (bei einer stets gleichen Belastung von 2000 mp) lag bei den Aortenstreifen zwischen 26 mm

und 42 mm. Die vom jeweiligen Pharmakon in seiner betreffenden Konzentrationsstärk- hervorgerufenen Veränderungen (Verkürzung oder Verlängerung des Gefäßstreifens) wurden vom Schreibstreifen in vergrößerten Absolutwerten (mm) abgelesen. Die Daten der zusammengehörigen Versuche wurden gemittelt und die kontrahierende bzw. erschlaffende Wirksamkeit in Δ% errechnet, wobei der Ausgangswert gleich 100 % gesetzt wurde. Neben der Amplitude der Gefäßstreifenveränderung wurde auch die Geschwindigkeit der Längenänderung, gemessen in $\Delta l/\Delta t$, berechnet. Sowohl für den Fall der Stärke der Amplitude als auch für die Geschwindigkeit der Längenänderung wurden Standardabweichung (SD) und Standarderror (SE) berechnet.
Weiterhin wurden für die Pharmaka Konzentrations - Wirkungskurven erstellt, bei denen auf der Abszisse die molare Konzentration (in logarithmischem Maßstab), auf der Ordinate die Wirkung in % eingetragen wird.

3. Ergebnisse

3.1. Adenosin

Adenosin zeigte an den Gefäßpräparaten in niedrigen Konzentrationen weder eine verkürzende noch erschlaffende Wirkung. 10^{-6} m und mehr wirkten erschlaffend.
Genaue Werte sind der Konzentrations - Wirkungs - Kurve von Adenosin (Abb. 2) zu entnehmen.

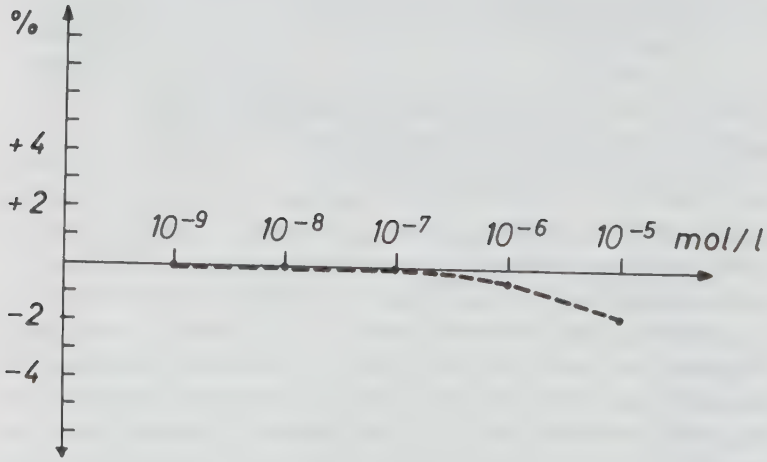


Abb. 2
Konzentrations - Wirkungs - Kurve von Adenosin

3.2. Noradrenalin

Noradrenalin wirkte stets kontrahierend. Die Wirkung war ab 10^{-9} m nachweisbar und nahm dosisabhängig zu. Ebenso bestand ein direkter Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Verkürzung und der Konzentration des Pharmakons.
Durch die gleichzeitige Gabe von Adenosin (10^{-7} m) wurde die Noradrenalinwirkung bei allen Konzentrationen beträchtlich gesteigert. Dies gilt sowohl für die Verkürzungsgeschwindigkeit als auch für die Amplitude. Auffallend war, daß dieser potenzierende Effekt bei der niedrigsten Konzentrationsstärke (2×10^{-9} m) am größten war.
In 8 Versuchen wurde die Wirkung von Isoprenalin an Gefäßpräparaten, die durch Noradrenalingabe verkürzt waren, geprüft. In allen Fällen wurde die kontrahierende Noradrenalinwirkung abgeschwächt, aber nie ganz aufgehoben.
Genaue Werte sind den Tabellen I und II sowie den Konzentrationswirkungs - Kurven zu entnehmen.

Konzentration	Mittelwert der Verkürzung	SD	SE
2×10^{-9}	4,950	2,033	0,552
3×10^{-9}	13,484	4,418	0,883
4×10^{-9}	19,325	4,471	1,785
$0,5 \times 10^{-7}$	20,911	6,500	2,762

Tabelle I
Mittelwert der Verkürzung in %, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Noradrenalin

Konzentration	Mittelwert der Verkürzung	SD	SE
2×10^{-9}	10,000	2,333	1,325
3×10^{-9}	20,825	8,233	2,058
4×10^{-9}	21,650	4,737	2,350
$0,5 \times 10^{-7}$	23,430	4,281	2,254

Tabelle II
Mittelwert der Verkürzung in %, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Noradrenalin + Adenosin

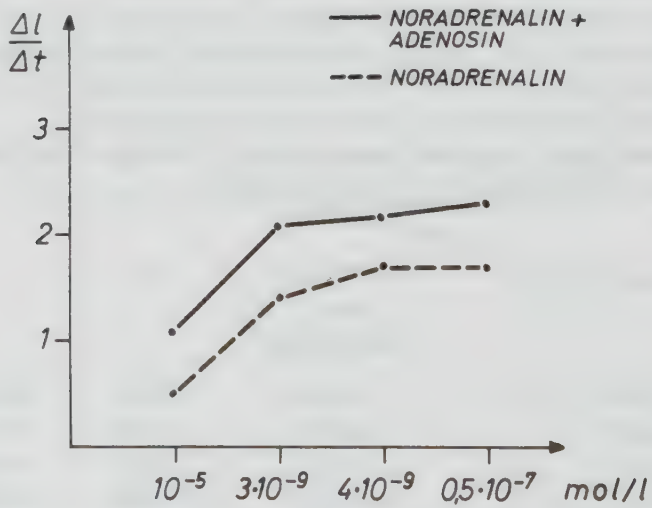


Abb. 3
Konzentrations - Wirkungs - Kurve von Noradrenalin und Noradrenalin + Adenosin

dargestellt ist die Verkürzung der Organlänge in %, bezogen auf 10 mm Organlänge

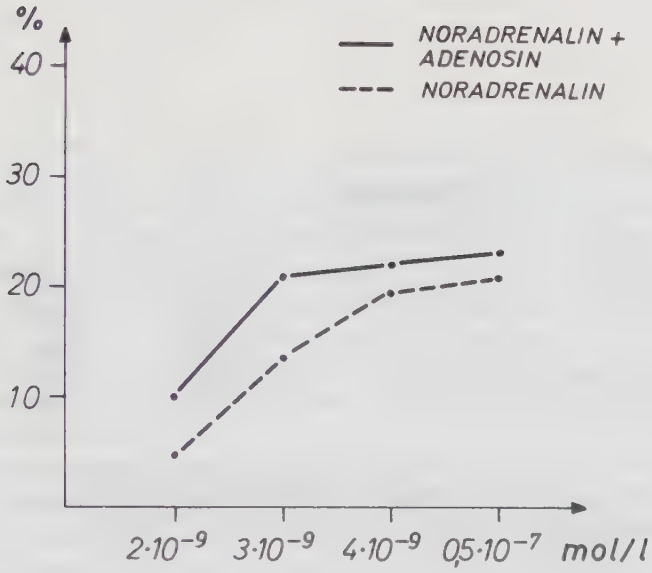


Abb. 4
Abhängigkeit der Verkürzungsgeschwindigkeit (in mm / min) von der Konzentration bei Noradrenalin und Noradrenalin + Adenosin

Konzentration	Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit	SD	SE
2×10^{-9}	0,509	0,361	0,060
3×10^{-9}	1,389	0,425	0,085
4×10^{-9}	1,712	0,398	0,199
$0,5 \times 10^{-7}$	1,668	0,707	0,235

Tabelle III
Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit in mm / min, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Noradrenalin

Konzentration	Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit	SD	SE
2×10^{-9}	1,107	0,525	0,155
3×10^{-9}	2,071	0,692	0,173
4×10^{-9}	2,085	0,253	0,207
$0,5 \times 10^{-7}$	2,318	0,756	0,237

Tabelle IV
Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit in mm /min, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Noradrenalin + Adenosin

3.3. Suprifen

Suprifen zeigte ebenfalls eine deutliche kontrahierende Wirkung an den Gefäßpräparaten, doch war diese Wirkung im Vergleich zu Noradrenalin nicht so stark ausgeprägt. Die Schwellenkonzentrationen lagen bei Suprifen um etwa das 15 - bis 20 - fache höher als bei Noradrenalin.
Die kontrahierende Wirkung war direkt abhängig von der Pharmakonkonzentration; gleiches gilt auch für die Verkürzungsgeschwindigkeit.
Ebenso wie schon bei Noradrenalin rief Adenosin (10^{-7} m) durch gleichzeitige Gabe bei Suprifen eine deutliche Steigerung der Wirkung hervor. So betrug die kontrahierende Wirkung von Suprifen (10^{-7} m) im Durchschnitt 3,82 %, während die verkürzende Wirkung durch Adenosin auf 8,13 % gesteigert wurde. Wirkungssteigerungen in etwa den gleichen Größenordnungen wurden auch in den anderen Pharmakonkonzentrationen gefunden.
Genaue Werte sind der Konzentrations - Wirkungs - Kurve (Abb. 5) zu entnehmen.
Bezüglich der Geschwindigkeit der Verkürzung trat durch die Adenosingabe (10^{-7} m) ebenfalls eine deutliche Steigerung auf. Sie lag entsprechend der Verkürzungssteigerung bei über 100 %.
In 3 Versuchen konnte gezeigt werden, daß eine durch Suprifen erzeugte Verkürzung der Gefäßstreifen durch die nachträgliche Applikation von Adenosin (10^{-7}) noch gesteigert wurde. Dieser Effekt trat vornehmlich in niedrigen Suprifenkonzentrationen auf.
In 4 Versuchen wurde gefunden, daß Gefäßstreifen, die durch Suprifengabe kontrahiert waren, durch Zugabe von Isoprenalin ins Organbad wieder vollständig erschlafften.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß das Ausspülen des Pharmakons bei gleichzeitiger Adenosingabe bedeutend schwieriger war als nach der Gabe des Pharmakons allein. Es mußte länger und häufiger gespült werden, um den Ausgangstonus des Aortenstreifens annähernd zu erreichen.

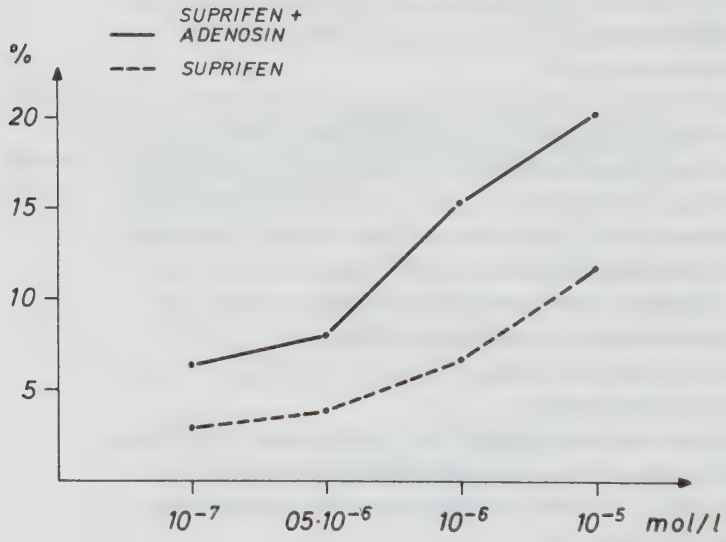


Abb. 5

Konzentrations - Wirkungs - Beziehung von Suprifen und Suprifen + Adenosin

Konzentration	Mittelwert der Verkürzung (in %)	SD	SE
10^{-7}	2,843	1,091	0,195
$0,5 \times 10^{-6}$	3,828	0,818	0,410
10^{-6}	6,866	1,541	0,756
10^{-5}	11,820	3,276	1,036

Tabelle V
Mittelwert der Verkürzung in %, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Suprifen

Konzentration	Mittelwert der Verkürzung (in %)	SD	SE
10^{-7}	6,360	1,796	0,463
$0,5 \times 10^{-6}$	8,133	2,173	1,073
10^{-6}	15,633	3,386	1,054
10^{-5}	20,325	3,202	1,602

Tabelle VI
Mittelwert der Verkürzung in %, Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Suprifen + Adenosin

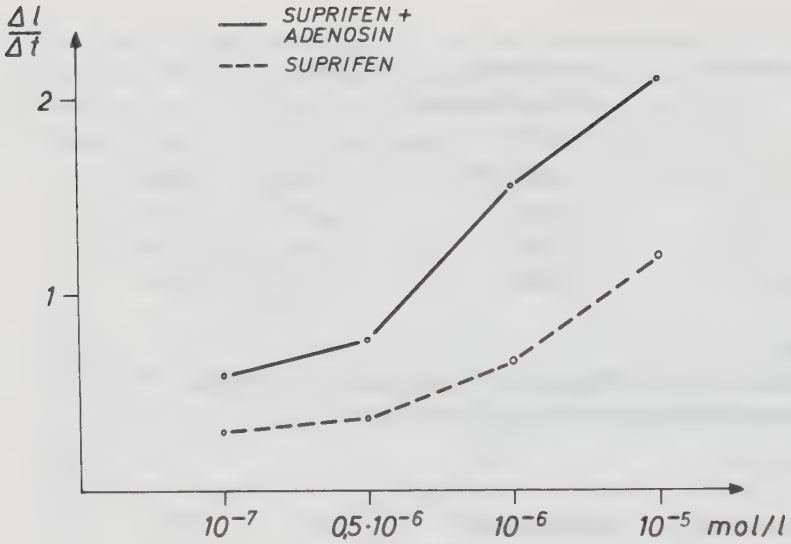


Abb. 6
Abhängigkeit der Verkürzungsgeschwindigkeit (in mm / min)
von der Konzentration bei Suprifen
und Suprifen + Adenosin

Konzentration	Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit	SD	SE
10^{-7}	0,304	0,173	0,036
$0,5 \times 10^{-6}$	0,385	0,200	0,075
10^{-6}	0,657	0,089	0,051
10^{-5}	1,192	0,248	0,078

Tabelle VII
Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit (in mm / min), Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Suprifen

Konzentration	Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit	SD	SE
10^{-7}	0,591	0,216	0,055
$0,5 \times 10^{-6}$	0,796	0,412	0,137
10^{-6}	1,550	0,300	0,137
10^{-5}	2,081	0,175	0,086

Tabelle VIII
Mittelwert der Verkürzungsgeschwindigkeit (in mm / min), Standardabweichung (SD) und standard error (SE) bei Suprifen + Adenosin

3.4. Isoprenalin

Isoprenalin zeigte in niedrigen Dosierungen (10^{-13} m bis 10^{-7} m) eine erschlaffende Wirkung an den Aortenstreifen. Ab 10^{-6} m und höher verursachte Isoprenalin eine starke Verkürzung der Gefäßpräparate.
Das Arbeiten mit Isoprenalin erwies sich als recht schwierig, da dieses Pharmakon recht schnell an Wirkung verlor. Zunächst wurde versucht, durch Stabilisierung mit Ascorbinsäure dem zu begegnen; es stellte sich jedoch heraus, daß es günstiger war, die entsprechenden Pharmakonverdünnungen alle 60 Minuten zu erneuern.
Im Gegensatz zu den Änderungen der Noradrenalin - und Suprifen - Wirkung durch Adenosin wurde die Wirkung von Isoprenalin durch gleichzeitige Adenosingabe nicht beeinflußt. Eine äußerst bemerkenswerte Reaktion trat jedoch bei 5 von 6 Gefäßstreifen auf, die mit Adenosin vorbehandelt wurden. Gab man diesen Gefäßstreifen nach einer Wartezeit von 5 - 10 Minuten Isoprenalin (10^{-13}) ins Organbad, so konnte man eine eindeutige Verkürzung der Aortenstreifen beobachten.
Die Reaktion der Gefäßstreifen auf die Gabe von Isoprenalin (in steigenden Konzentrationen) und auf die Isoprenalingabe nach Vorbehandlung mit Adenosin soll durch zwei Originalkurven veranschaulicht werden, die am gleichen Aortenpräparat erzielt wurden (siehe Abb. 7 und 8).
Wie schon unter 3.2. erwähnt, beobachtete man in 8 Versuchen, daß Isoprenalin die Noradrenalinwirkung teilweise, aber nicht völlig aufheben kann.

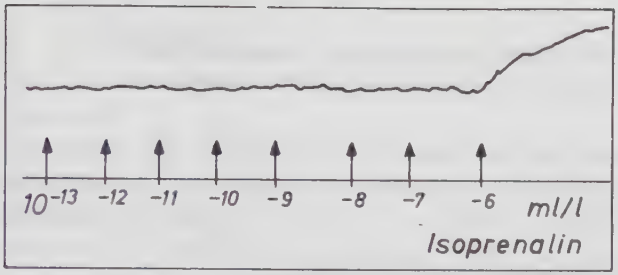


Abb. 7
Wirkung von Isoprenalin auf die isolierte Rattenaorta
(steigende Pharmakonkonzentrationen)

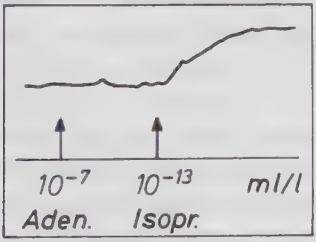


Abb. 8
Wirkung von Isoprenalin (10^{-13} m) nach Vorbehandlung
der Rattenaorta mit Adenosin (10^{-7} m)
das gleiche Präparat wie Abb. 7

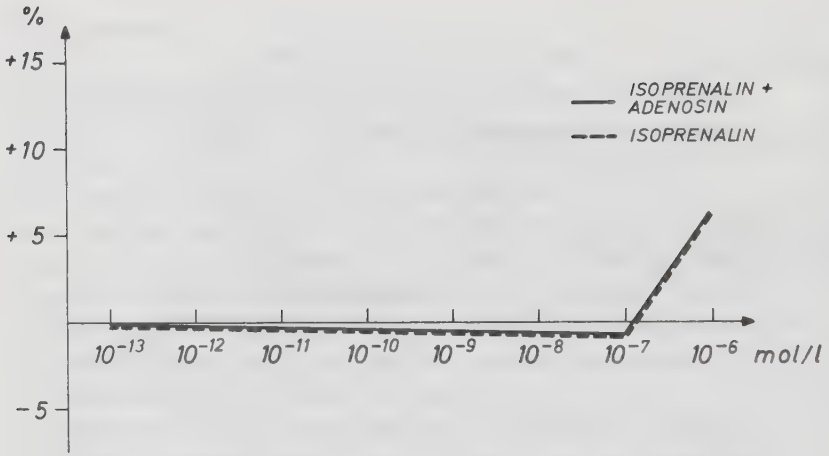
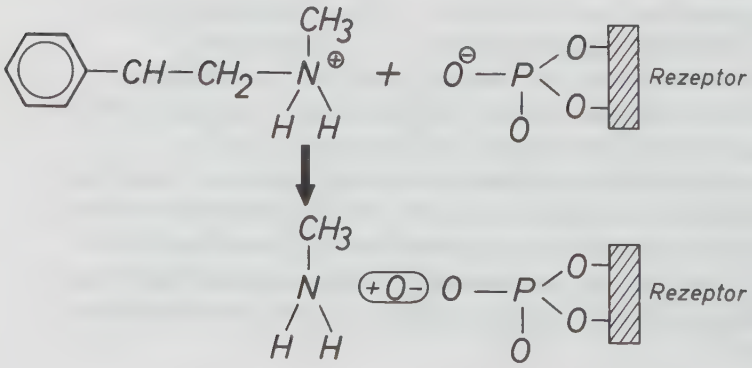


Abb. 9
Konzentrations - Wirkungs - Kurve von Isoprenalin und Isoprenalin + Adenosin

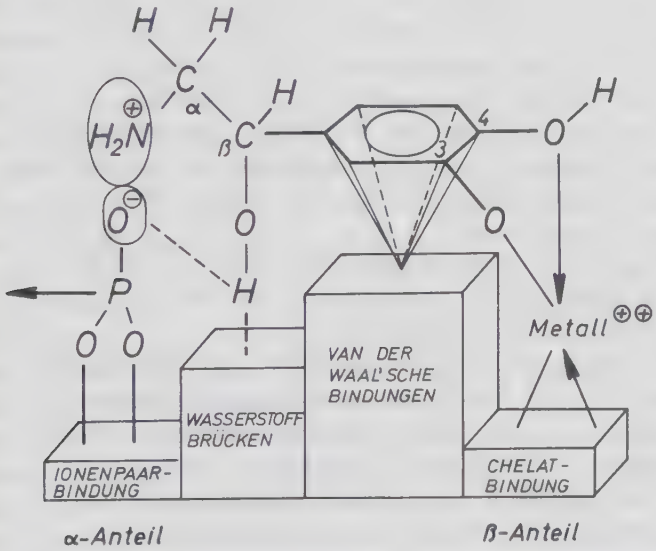
4. Diskussion

Die in der vorliegenden Untersuchung getesteten Sympathomimetica zeigten ohne Kombination mit Adenosin folgende Wirkungen:
Noradrenalin und Suprifen verkürzten die Gefäßstreifen. Diese Ergebnisse bestätigen die Arbeiten von DUNCANSON (1949), BARCROFFT und KONZETT (1949), BARNETT (1950) und anderer Autoren. Isoprenalin verlängerte in niedrigen Konzentrationen die Gefäßstreifen und verkürzte sie in hohen Konzentrationen (ab 10^{-6} m). Dieses Resultat beschreibt BUTTERWORTH (1963).
Aus diesen Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß Noradrenalin und Suprifen - zumindest überwiegend - α-Rezeptoren - Stimulatoren sein müssen, während Isoprenalin in niedrigen Konzentrationen ein ß - Rezeptoren - Agonist ist, in hohen Konzentrationen (nach Besetzung der vorhandenen ß - Rezeptoren) auch auf α - Rezeptoren Einfluß nimmt.
Die Wirkung von Noradrenalin und Suprifen wurde durch die gleichzeitige Gabe von Adenosin (10^{-7} m) gesteigert - es trat ein potenzierender Effekt auf - , während bei Isoprenalin eine ähnliche Wirkung ausblieb. Bemerkenswert war auch die Tatsache, daß in einigen Fällen nach einer Vorbehandlung der Aortenstreifen mit Adenosin (10^{-7} m) Isoprenalin in niedrigen Konzentrationen verkürzend und nicht, wie zu erwarten, verlängernd wirkte. Diese Reaktionen werfen natürlich die Frage nach dem Wirkungsmechanismus auf, der durch die Kombination mit Adenosin in Gang gesetzt wird. Eng damit verknüpft ist die Frage nach der Natur adrenergischer Rezeptoren.

Wie Untersuchungen von BELLEAU (1958, 1960, 1963) gezeigt haben, ist der Abstand zwischen der Ammoniumgruppe eines Brenzkatechinmoleküls und dem Zentrum des aromatischen Kerns nahezu identisch mit dem Abstand zwischen der Carboniumgruppe eines Äthyleniminium - Ions (Dibenamin, ein α-Sympatholyticum, lagert sich im Organismus zu diesem Ion um, das auf Grund seiner Isosterie mit sympathomimetischen Aminen Affinität zu den adrenergischen Rezeptoren gewinnt) und dem aromatischen Kern. Das Carbonium - Ion und das Ammonium - Ion können mit dem gleichen Rezeptormolekül reagieren, welches zwischen beiden nicht zu unterscheiden vermag. Da beide positiv geladen sind, ist für das Rezeptormolekül eine negative Ladung zu fordern.
Tritt eine Reaktion zwischen negativ geladenem α-Rezeptor und einer positiv geladenen Ammoniumgruppe eines Sympathomimeticons ein, so müßte eine Ionenpaarbindung eintreten, die die α-Rezeptoren stimuliert.



Nach den Vorstellungen von BELLEAU besteht der anionische α- Rezeptor aus der Phosphodiestergruppe eines Nucleotids oder Phosphatids, so daß also die kationische Ammoniumgruppe die Reaktion zwischen Amin und Rezeptor vermittelt. Für eine Stimulierung des ß - Anteil des Rezeptors sind nach BELLEAU (1958) die phenolischen OH - Gruppen verantwortlich, und zwar wahrscheinlich über die Ausbildung von Wasserstoffbrücken oder durch Bildung eines Chelat - Komplexes mit einem zweiwertigen Metall (siehe Abb. 10).



Schematische Darstellung der Reaktion zwischen Brenzkatechinaminen und adrenergen Rezeptor (BELLEAU 1962)

Es wäre auch möglich, daß der β - Rezeptor ein aus der Moleküloberfläche herausragendes ATP - Molekül ist, mit dem das Ammonium - Ion eine Ionenpaarbindung, die phenolischen OH - Gruppen eine Chelatbindung eingehen könnten (BELLEAU 1960). Der Benzolkern ist mit dem Rezeptor nur durch van der Waal'sche Kräfte verbunden (BELLEAU 1958, 1960, 1963).

Unter diesen Aspekten bildet ein adrenergischer Rezeptor eine aus einem α - und β - Anteil bestehende biochemische und funktionelle Einheit. Das stimmt mit der Tatsache überein, daß alle Sympathomimetica eine zweifache Wirkung haben, nämlich Stimulierung sowohl der α- als auch der β - Rezeptoren (siehe Beispiel des " ß - Sympathomimeticons " Isoprenalin). So kann man sagen, daß Eingriffe in die chemische Struktur eines Sympathomimeticons die Wirkung nicht qualitativ verändern, sondern die adrenergischen α - und β - Wirkungen beeinflussen.

Überträgt man die Modellvorstellungen BELLEAUS von der Natur adrenerger Rezeptoren auf die vorliegende Untersuchung, so könnte man folgende Theorie aufstellen :

Adenosin besitzt unter den im Versuch getesteten Pharmaka die größte Affinität zum β - Anteil der adrenergischen Rezeptoren der Rattenaorta (durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken oder Chelatbindungen), sodaß nach " Besetzung " der β - Rezeptoren durch Adenosin die α- sympathomimetische Wirksamkeit von Noradrenalin, Suprifen und Isoprenalin in Erscheinung treten kann, wobei sie in den ersten beiden Fällen verstärkt auftritt, während im Fall des Isoprenalin die β - Rezeptoren stimulierende Wirkung vollkommen verdeckt ist. Mit dieser Theorie ließen sich alle in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse erklären, mit einer Ausnahme:

Isoprenalin hätte nicht nur bei Vorbehandlung des Gefäßstreifens mit Adenosin (10^{-7} m), sondern auch bei gleichzeitiger Adenosingabe eine verkürzende Wirkung erzielen müssen. Diese konnte jedoch in keinem einzigen Einzelversuch nachgewiesen werden.
Einer anderen Möglichkeit, die erhaltenen Befunde zu deuten, liegt die " Ionentheorie " der Erregung zugrunde. Während der Aktion kommt es an der Membran des glatten Muskels zu einer Änderung des Aktionspotentials, zu einer Permeabilitätssteigerung für Natrium - Ionen, verbunden mit einem Ausstrom von Kalium - Ionen. KEATINGE und RICHARDSON (1963) zeigten an der A. carotis die direkt depolarisierende Wirkung von Noradrenalin. BURNSTOCK bewies (1960) die direkt depolarisierende Wirkung von Adrenalin an der Oesophagusmuskulatur des Schweines. Die normale Kontraktion wird durch myogen fortgeleitete Aktionspotentiale ausgelöst, die an allen bisher untersuchten glatten Muskeln gefunden wurden (Übersicht bei SCHATZMANN 1964). Für die Kontraktion des glatten Muskels ist Calcium von entscheidender Bedeutung. Doch denkt man hier weniger an einen durch Permeabilitätssteigerung erhöhten Calcium-Einstrom als vielmehr an eine Freisetzung von Calcium - Ionen aus einem " compartment " gebundenen Calciums des Muskels, die auf die kontraktilen Proteine einwirken, in denen Calcium eine Inhibition der " relaxing substance " bewirkt und eine Kontraktion auslöst (CHUJYO und HOLLAND 1963).
Wird also an der Rezeptormembran eine Depolarisation erreicht, kommt es zu einer verstärkten exzitatorischen Wirkung der Sympathomimetica. Neuere Untersuchungen (zusammengefaßt bei BÜLBRING 1961) führen inhibitorische Wirkungen von Sympathomimetica auf vermehrte Stoffwechselreaktionen und auf eine gesteigerte Bildung energiereicher Phosphate (z.B. ATP)

zurück, welche eine Hyperpolarisation und ein Erlöschen der elektrischen Aktivität an der Membran bewirken. Wenn man in energieliefernden metabolischen Reaktionen, die mit vermehrter Bildung von 3',5' - AMP verknüpft sind, die Ursache für inhibitorische Wirkungen einiger Sympathomimetica sieht, so bleibt die Frage nach der konkreten enzymatischen Stoffwechselreaktion, die die Energie liefert. Trotz allen Bemühens, kausale Beziehungen zwischen pharmakologischer und metabolischer Wirkung der Sympathomimetica zu finden, sprechen die bisher erhaltenen Beobachtungen nicht dafür, daß pharmakologischer und metabolischer Rezeptor identisch sind, obwohl die Adenylcyclase der wahrscheinliche Angriffspunkt der Sympathomimetica im Kohlenhydratstoffwechsel ist.
Es muß somit festgestellt werden, daß die Art und Weise, in der die Wirkung der einzelnen Sympathomimetica auf adrenerge Rezeptoren durch die Kombination mit Adenosin beeinflußt wird, nicht eindeutig und befriedigend erläutert werden kann. Es kann jedoch die Basis für mögliche Erklärungen der Wirkungsbeeinflussung der getesteten Sympathomimetica geliefert werden.

5. Zusammenfassung

Die direkte Wirkung der Sympathomimetica Noradrenalin, Suprifen und Isoprenalin allein und in Kombination mit Adenosin auf den Tonus der Gefäßmuskulatur wurde in 84 Einzelversuchen an Präparaten der Aorta thoracica der Ratte untersucht. Die mechanische Aktivität der isolierten, nicht vorbehandelten Gefäßpräparate wurde registriert.

Die Ergebnisse zeigten:

a) Adenosin zeigte in niedrigen Konzentrationen (bis 10^{-6} m) keine, ab 10^{-5} m eine erschlaffende Wirkung.
b) Noradrenalin wirkte stets kontrahierend, die Wirkung nahm dosisabhängig zu.
c) Die kontrahierende Wirkung von Noradrenalin wurde durch Adenosin (10^{-7} m) potenziert. Dieser Effekt war in den niedrigen Noradrenalinkonzentrationen am stärksten ausgeprägt.
d) Suprifen wirkte stets kontrahierend.
e) Durch Kombination mit Adenosin trat auch bei Suprifen ein potenzierender Effekt auf.
f) Isoprenalin wirkte in niedrigen Konzentrationen (bis 10^{-7} m) erschlaffend, in höheren Konzentrationen (ab 10^{-6} m) verursachte es eine Kontraktion.
g) Isoprenalin erfuhr durch gleichzeitige Adenosingabe keine Veränderung in seiner Wirkung.
h) Isoprenalin kontrahierte mit Adenosin (10^{-7} m) vorbehandelte Gefäßstreifen in Konzentrationen, die sonst eine Erschlaffung bewirkt hatten.
i) Isoprenalin verminderte die Noradrenalinwirkung, hob sie jedoch nicht auf.

Durch die Versuche konnte gezeigt werden, daß in der Aorta wie in vielen anderen Organen, α - und ß -Rezeptoren vermutet werden können, durch deren Stimulierung eine gefäßverengende oder gefäßerweiternde Wirkung hervorgerufen werden kann.
Nach welchem Reaktionsschema durch Adenosin eine Potenzierung der Wirkung von Noradrenalin und Suprifen erreicht wird und warum Isoprenalin nach einer Vorbehandlung des Gefäßstreifens mit Adenosin verkürzend und nicht - wie zu erwarten - erschlaffend wirkte, kann nicht ausreichend und zufriedenstellend begründet werden.
Der potenzierende Effekt, der durch die gleichzeitige Gabe von Adenosin bei Noradrenalin und Suprifen auftritt, läßt die kombinierte Anwendung dieser Substanzen in geeigneten klinischen Situationen sinnvoll erscheinen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahlquist, R. P. — A study of adrenotropic receptors
Amer. J. Physiology 1948

2. Ariens, E. J. — Wirkung und Wirkungsmechanismus von Katecholaminen und ihren Derivaten
Arch. exp. Path. Pharmacol. 1967

3. Barcrofft, H. und H. Konzett — Die Wirkung von Noradrenalin, N - Isopropylnoradrenalin und Adrenalin auf Blutdruck, Herzschlagzahl und Muskeldurchblutung am Menschen
Helv. physiol.pharmacol. Acta 7
1949

4. Barnett, A. J., R. B. Blacket, A. E. Depoorter P. H. Sanderson, G. Wilson — The action of noradrenaline in man and its relation to phaeochromocytoma and hypertension
Clin. Sci. 9, 151 - 179
1950

5. Belleau, B. — The mechanism of drug action at receptor surfaces
Part. I. Introduction
Canad. J. Biochem. 36
1958

6. Belleau, B. — Relationship between agonists, antagonists and receptor sites.
In : Adrenergic mechanisms
A Ciba foundation symposium
eds. Vane, Wolstenholme, O'Connor
London 1960

7. Belleau, B. — An analysis of drug - receptor interactions - Modern concepts in the relationship between structure and pharmacological activity eds. Brunings and Lindgren Pergamon - Press 1963.

8. Bülbring, E. — Die Physiologie des glatten Muskels Pflügers Arch. ges. Physiol. 273 1961

9. Burnstock, M. — Membrane potential changes associated with stimulation of smooth muscle by adrenaline London 1960

10. Burnstock, M. — Electrophysiology of smooth muscle Physiol. Rev. 43 : 482 - 527

11. Butterworth, K. R. — A vasopressor response to isoprenaline in the cat London 1963

12. Cannon, W. B. — The supersensitivity of denervated structures. A law of denervation New York 1949

13. Ellis, S. — The metabolic effects of epinephrine and related amines Pharmacol. Rev. 8, 485 -562 1956

14. Euler, U. S. V. — Noradrenaline. Chemistry, Physiology, Pharmacology and clinical aspects
Springfield (III.) 1956

15. Goodman, L. S. and A. Gilman — The pharmacological basis of therapeutics
Fourth edition
New York 1970

16. Hebeisen, H. E. — Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ und am isolierten Darm des Meerschweinchens
Diss. München 1968

17. Holtz, P. — Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie
Band 58
Springer - Verlag 1966

18. Schatzmann, H. J. — Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskeln
Ergebnisse der Physiol. 55
1953

19. Sutherland, E. W. — The relation of adenosine - - 3' 5' - phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones
Pharmacol. Rev. 12
196o

20. Ulbrecht, G. Kontraktilität
München 1970

21. Wurtman, R. J. Catecholamines
New England J. Med.
277, 637 - 646, 693 - 700,
746 - 753

Herrn Prof. Dr. W. Felix danke ich für die Überlassung des Themas und ganz besonders für seine freundliche Unterstützung und Anregung beim Abfassen der Arbeit.

Gedankt sei auch allen Mitarbeiterinnen im Labor Prof. Felix für ihre freundliche und bereitwillige Hilfe während der technischen Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

4. August 1948	geboren in Untererthal / Ufr.
1954 - 1958	Besuch der Volksschule Hammelburg
1958 - 1964	Besuch des Frobenius-Gymnasiums mit Oberrealschule Hammelburg
1964 - 1967	Besuch des Humanistischen Gymnasiums bei St. Stephan in Augsburg
21. Juli 1967	Reifeprüfung
1967 - 1973	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
27. Juli 1973	Beendigung des Staatsexamens
3. August 1973	Bestallung als Zahnarzt
seit September 1973	Tätigkeit als Zahnarzt (Ausbildungsassistent)